Aus der Augenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Heinrich Harms

Die Wirkungen von Nitraten bei Glaukom unter besonderer Berücksichtigung von Nitroglyzerin und Pentaerythrittetranitrat

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Thümmel
aus Dresden

1970

Aus der Augenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Heinrich Harms

Die Wirkungen von Nitraten bei Glaukom unter besonderer Berücksichtigung von Nitroglyzerin und Pentaerythrittetranitrat

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Thümmel
aus Dresden

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Hager
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Harms

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG • Tübingen

Herrn Prof. Dr. Harms bin ich zu großem Dank verpflichtet, daß ich in seiner Klinik arbeiten durfte.
Herrn Prof. Dr. Hager danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung und Hilfe, die er mir bei der Durchführung dieser Arbeit gewährt hat.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung 1

Übersicht über die bisherigen Mitteilungen 2

Aufgabenstellung 6

Untersuchungsgang bei Glaukompatienten an der Universitäts-Augenklinik Tübingen 7

Eigene Untersuchungen 9

I. Untersuchungsgang 9

II. Übersicht über das Patientengut 9

III. Darstellungsweise der Ergebnisse 10

IV. Ergebnisse 11

A. Ergebnisse bei der Applikation von Dilcoran 80 11

B. Ergebnisse bei der Applikation von Nitrolingual 13

V. Diskussion der Ergebnisse 15

VI. Zusammenfassung und Schlußfolgerung 17

Tabelle 19

Abbildungen 20

Literaturverzeichnis 24

Anhang: Verzeichnis der Nitrat- bzw. "Nitrit"-präparate . 26

Einleitung

Seit einem Jahrhundert (Sir Lauder Brunton 1867 - zitiert nach TEICHMANN) werden Nitrite bzw. Nitrate zur Behandlung der Angina pectoris verwandt. Ein altbewährtes Mittel ist das Nitroglyzerin (z.B. Nitrolingual). Es ist ein dreiwertiger Ester des Glyzerins und der Salpetersäure. Seit einiger Zeit werden auch Salpetersäureester anderer Alkohole therapeutisch verwandt, so das Pentaerythrittetranitrat (z.B. Dilcoran 80). Durch die Einführung anderer Alkohole konnte der Wirkungseintritt verzögert und die Wirkungsdauer verlängert werden. Bei der Gabe von Nitraten, die heute weit verbreitet sind - es gibt etwa 40 Präparate, die Salpetersäureester enthalten (siehe Anhang) - wird in den Lehrbüchern und Arzneimittelprospekten immer wieder zur Vorsicht bei bestehendem Glaukom gemahnt, da sie den intraokularen Druck steigern sollen.

Nach GILLMANN ist die Coronararteriosklerose, die u.a. den Angina-pectoris-Schmerz hervorruft, am häufigsten bei Menschen, die über 60 Jahre alt sind. Nach HEGGLIN werden Männer bereits im Alter von 30 bis 40 Jahren, Frauen im allgemeinen erst nach dem 50. Lebensjahr von der Angina pectoris befallen.

Nach GOLDMANN treten die primären Glaukome ebenfalls im mittleren und höheren Lebensalter, also zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf.
Glaukom und Angina pectoris sind also Erkrankungen, die im wesentlichen die gleiche Altersgruppe betreffen. Somit ist es wichtig, festzustellen, ob die Behandlung der einen Erkrankung (Angina pectoris) den Verlauf der anderen Krankheit (Glaukom) beeinflusst.

Übersicht über die bisherigen Mitteilungen

In chronologischer Reihenfolge sollen die Ansichten über die Wirkungen des Nitroglyzerins und anderer Nitrate auf die Augen auszugsweise z.T. wörtlich zitiert werden.

1. LEWIN und GUILLERY (1905): „Blutandrang nach dem Kopf, Schwindel, und Kopfschmerzen sind die häufigsten Nebenwirkungen. Die Augen glänzen und werden gegen Licht empfindlich. Die Bindehaut kann stark injiziert sein. Nach Vergiftung mit einer großen Dosis von Nitroglyzerin waren die Pupillen normal, nach mehrtägigem Gebrauche von medizinalen Mengen erweitert. Tiere und Menschen, die versuchshalber oder zu arzneilichen Zwecken Nitroglyzerin erhalten hatten, ließen eine Schwächung des Sehvermögens, Nebligsehen etc. erkennen. Dieses Vorkommnis ist so oft festgestellt worden, dass an der Richtigkeit nicht gezweifelt werden kann. Die Ursache ist nicht feststellbar. In Analogie mit ähnlich wirkenden Stoffen (salpetrige Säure, Salpeter, Amylnitrit) könnte an eine flüchtige Ernährungsstörung des Augenhintergrundes durch methämoglobinhaltiges Blut gedacht werden. Außerdem aber käme noch die ganz bedeutende Gefäßerweiterung und Spannungsänderung im Gefäßsystem, die das Nitroglyzerin erzeugt, in Frage. Nach subcutaner Beibringung von 3 bis 5 Tropfen bei Menschen entstanden Kopfschmerzen, Ohrensausen, Gesichtscongestionen und, ophthalmoskopisch nachweisbar, eine Erweiterung der Gefäße des Augenhintergrundes".

2. LAWS (1910): „In einer Periode, die von ein paar Minuten bis zu einer Stunde und mehr nach Beginn des Experimentes reicht, beginnt ein Gefühl der Hitze und der Völle im Kopf und möglicherweise ein Wallen der Haut... Ein Symptom, bei vielen bemerkt, ist ein vollständiges Nachlassen des Sehvermögens in einem oder in beiden Augen, die Kopfschmerzen

lassen nicht nach bis zur vollständigen Wiederherstellung der Sehschärfe. Das schlimmste und unangenehmste Symptom sind die Kopfschmerzen mit schnellem Anstieg. Zurückzuführen auf die direkte Wirkung der Droge auf die Muskeln der Arterien tritt eine bemerkbare Dilatation dieser Blutgefäße auf...Hirnschmerz vorn, hinten oder überall. Die Dauer eines Anfalles geht von ein paar Stunden bis zu mehreren Tagen".

3. WESSELY (1915): „Es hat sich mit Hilfe der gleichzeitigen Registrierung von Blutdruck und Augendruck der exakte Nachweis führen lassen, dass es Medikamente gibt, welche die intraokularen Gefäße derart erweitern, dass selbst noch bei fallendem Blutdruck eine Augendrucksteigerung zustande kommt. Als Typen können hierfür das Amylnitrit.. gelten".
WESSELY ließ eine curarinisierte Katze Amylnitrit einatmen. Bei seinem Versuch erreicht der Augendruck den höchsten Wert zu dem Zeitpunkt, an dem der systolische Blutdruck abgefallen, der diastolische aber angestiegen ist.

4. BAILLART (1921) beschrieb ebenfalls einen infolge der Kopfgefäßerweiterung ansteigenden intraokularen Druck nach Amylnitrit.

5. RABINOWITSCH (1935) dagegen empfahl Amylnitrit zur Besserung der Sehschärfe und zur intraokularen Drucksenkung.

6. HAUSCHILD (1956): „Die wichtigsten Indikationen sind Angina pectoris, Migräne, cerebrale Erkrankungen mit Gefäßspasmen, außerdem Asthma bronchiale... Bei der Applikation ist stets Vorsicht und Zurückhaltung zweckmäßig, besonders die Arteriosklerotiker reagieren stark (Kollapsgefahr)...Die Nitrokörper sind durchweg brauchbar, und Nitroglyzerin ist das meistverwendete Mittel

dieser Gruppe...Die Hauptwirkung besteht in einer direkten Erschlaffung der Gefäßmuskulatur, so dass der Blutdruck beträchtlich absinkt (25 bis 35 mm Hg nach einer therapeutischen Dosis). Besonders die Arteriolen und Kapillaren der Haut erweitern sich stark. Dies zeigt sich durch Rötung und Zunahme der Hauttemperatur (bis 3°). Auch andere Gefäßgebiete werden erweitert, so die Splanchnicus-, Retina- und Hirngefäße... Die Folge ist nach einem anfänglichen Gefühl der Wärme und Schwere mitunter starker Kopfschmerz. Trotz Blutdrucksenkung wird der intraokulare Druck erhöht. Die Koronargefäße werden sehr wirksam dilatiert, ihre Durchblutung nimmt zu. Das Herz reagiert auf die Gefäßdilatation bzw. den Druckabfall mit Tachykardie (Klopfen der Halsgefäße)".

7. HELWIG (1961):„Sie (Nitrite und verwandte Verbindungen) wirken durch Lähmung der Gefäßmuskulatur spasmolytisch auf die kleinen Gefäße. Speziell Herz-, Gehirn- und Nierengefäße werden erweitert, aber auch im Bereich der Bronchialmuskulatur und des Verdauungstraktes (besonders des Dickdarmes) sowie in der Peripherie findet Spasmolyse statt. - Als Nebenwirkungen können bei höherer Dosierung Kopfschmerzen, Kopfröte, Schwindelgefühl und sogar Kollaps (Blutdrucksenkung) auftreten. Vorsicht bei älteren Patienten! Kontraindiziert sind die Nitrite bei Glaukom wegen Steigerung des intraokularen Druckes."

8. GRANT (1962):„Toxische Wirkungen auf die Augen werden nicht besonders dokumentiert, Beobachtungen, die vor 50 Jahren gemacht wurden, werden aber immer wieder aufgeführt. - Nitroglyzerin bewirkt, wie Amylnitrit, einen sehr kurzen intraokularen Druckanstieg in Verbindung mit Gefäßerweiterung, und diese Tatsache ist vorbeugend der Grund für gelegentliche Warnungen gegen den Gebrauch von Nitroglyzerin

bei Bestehen eines Glaukoms. Jedoch Nachforschungen nach einer spezifischen Arbeit, die von der Hervorrufung eines Glaukoms durch diese Vasodilatatoren berichtet, blieben erfolglos und es scheint, dass diese Komplikation äußerst selten ist."

9. MEYLER (1964):„Neue Erkenntnisse zeigen, dass ein bestehendes Glaukom keine Kontraindikation für den Gebrauch von Nitraten ist."

10. KUSCHINSKY (1964):„Die bei normaler Dosierung auftretenden Nebenwirkungen der "Nitrite" sind durch die Hauptwirkung bedingt: Absinken des Blutdruckes mit Kopfschmerzen (und selten Ohnmacht) und reflektorische Tachykardie. Der intraokulare Druck kann erhöht werden, daher Vorsicht bei bestehendem Glaukom. Die Nitrite bilden Methämoglobin, bei therapeutischen Dosen spielt diese Wirkung keine Rolle."

11. MÖSCHLIN (1965):„Einige der Patienten klagen unter der Nitrittherapie über das Auftreten von Kopfschmerzen. Cave ihre Anwendung bei Glaukompatienten, da hier ein akuter Glaukomanfall provoziert werden kann."

12. KUSCHINSKY (1966):„Bei der Wirkung der Nitrite ist neben dem peripheren auch ein gewisser zentraler Angriffspunkt vorhanden. Die Nitrite erweitern die Gefäße des Kopfgebietes, so dass Kopfschmerzen auftreten können. Die Koronargefäße werden erweitert. Glaukomanfälle können ausgelöst werden...
„Bei Nitroglyzerin beginnt die Wirkung nach 1 bis 5 Minuten und ist nach 15 bis 40 Minuten vorüber. Nach Erythroltetranitrat und Mannitolhexanitrat, die per os gegeben werden, ist mit einem Beginn der Wirkung nach etwa 15 bis 40 Minuten zu rechnen. Die Dauer beträgt 2 1/2 bis 6 Stunden."
Nach HAUSCHILD, der für Nitroglyzerin ähnliche Zeiten angibt, beginnt die Wirkung des Pentaerythrittetranitrats nach 10 bis 30 Minuten und hält 2 bis 6 Stunden an.

Die ersten Warnungen vor der Anwendung der "Nitrite" bei bestehendem Glaukom, die sich lediglich dabei auf das Nitroglyzerin beziehen, datieren also aus den Jahren 1915 und 1921. Soweit bei den heutigen Autoren, die ebenfalls vor der Anwendung der Nitrate bei Glaukom warnen, die Literaturquellen zu ermitteln sind, beziehen sie sich direkt oder indirekt auf diese früheren Angaben. Zumeist wird das Auftreten von Kopfschmerzen beschrieben. Bei der Warnung vor der Applikation der Nitrate bzw. "Nitrite" bei Glaukom reicht die Skala von der Erwähnung einer Senkung des intraokularen Druckes über eine geringe Erhöhung desselben bis zum Auftreten eines Glaukomanfalles.

Aufgabenstellung

Bei Glaukom bestehen erhebliche und von Patient zu Patient verschieden starke spontane Augendruckschwankungen. Es ist daher oft schwierig, medikamentös bedingte Augendruckschwankungen von diesen spontanen Augendruckschwankungen abzugrenzen. Aus diesem Grunde müssen zuerst bei jedem einzelnen Patienten die spontanen Augendruckschwankungen festgelegt werden, wie es in der Universitäts-Augenklinik Tübingen routinemäßig durchgeführt wird. Erst dann kann entschieden werden, ob ein Medikament einen Anstieg oder einen Abfall des Augendruckes bedingt hat.

Da bisher in der Literatur diese spontanen Augendruckschwankungen gerade bei der Erprobung von Medikamenten

nicht oder nicht genügend berücksichtigt wurden, soll nun unter Berücksichtigung dieser spontanen Augendruckschwankungen untersucht werden, ob die Nitrate tatsächlich Augendrucksteigerungen verursachen. Hierzu wurden Nitrolingual als Vertreter eines "alten" und Dilcoran 80 (Pentaerythrittetranitrat) als Vertreter eines"neuen" Nitratpräparates bei stationären Glaukompatienten appliziert.

Meine Aufgabe besteht darin, die gewonnenen Ergebnisse auszuwerten, um entscheiden zu können, ob die in den Lehrbüchern und Arzneimittelprospekten ausgesprochene Warnung vor der Anwendung dieser Präparate bei Glaukom berechtigt ist.

Untersuchungsgang bei Glaukompatienten an der Universitäts-Augenklinik Tübingen

Bei jedem Patienten mit Glaukom oder Glaukomverdacht wird an der Universitäts-Augenklinik Tübingen der Augendruck 3 Tage und 3 Nächte ohne jede Medikation gemessen und zwar zu folgenden Zeiten: 8, 10, 12, 16, 18, 24 und 4 Uhr. In diesen sogenannten 3 Leertagen wird also der spontane Druckverlauf festgestellt. An den darauffolgenden Tagen werden die Patienten "belastet". Bei Glaukomverdacht erfolgen diese Belastungsproben, um festzustellen, ob sich pathologische Druckwerte provozieren lassen. Bei bestehendem Glaukom soll festgestellt werden, auf welche Belastung ein Patient mit zusätzlichen Augendrucksteigerungen reagiert. Nach der 8-Uhr-Messung wird das belastende Agens gegeben,

dann erfolgen Messungen in kürzeren Abständen und zwar um 8^{15}, 8^{30}, 9, 10, 11 und 12 Uhr (Testkurve). Auf diese Weise können auch kurzfristige Änderungen des Augendruckes erfasst werden (HAGER, HARMS). Im allgemeinen werden folgende Belastungen durchgeführt:

1. Flüssigkeitsbelastung: Hierbei muss 1 l Pfefferminztee in 5 bis 10 Minuten getrunken werden.
2. Dunkelverband: Für 2 Stunden werden beide Augen verbunden und somit völliger Dunkelheit ausgesetzt.
3. Pupillenerweiterung: sowohl mit Mydrial als auch mit Homatropin.
4. Kaffeebelastung: 45 Gramm Bohnenkaffee auf 200 ccm Wasser.
5. Evtl. noch besondere Belastungen je nach Beruf des Patienten. So müssen z.B. die Patienten, die beruflich viel zu lesen haben, 2 Stunden lesen. Patienten, die körperlich arbeiten, müssen 2 Stunden Gartenarbeit verrichten.

Die Druckwerte werden mit dem SCHIÖTZ-Tonometer gemessen und nach der aus dem Jahre 1955 von FRIEDENWALD, KRONFELD, BALLINTINE und TROTTER stammenden Eichtabelle berechnet. Zuvor wird wiederholt mit dem Applanationstonometer nach GOLDMANN sowie mit der Differentialtonometrie festgestellt, ob eine normale Rigidität der Bulbushüllen besteht. Ist das nicht der Fall, werden die mit dem SCHIÖTZ-Tonometer gemessenen Werte korrigiert.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Untersuchungsgang

In die Reihe der üblichen Belastungsproben wurden nun Nitrolingual bzw. Dilcoran 80 aufgenommen, d.h. die Präparate wurden als für die Höhe des Augendruckes belastungsverdächtig angesehen (s.a. Abb.2 u. 4). Die eine Gruppe der zu testenden Glaukompatienten bekam Nitrolingual (0,8 mg), die andere Dilcoran 80 (80 mg PETN). Dann wurden von jedem Patienten eine sogenannte "Eintablettenkurve" für diese Mittel angelegt. Gleichzeitig wurden die Pupillenweite gemessen und die Patienten nach subjektiven Symptomen, die sie mit den Präparaten in Verbindung bringen konnten, befragt.

Da aus ärztlich-ethischen Gründen nur solche Patienten in die geplanten Untersuchungen aufgenommen werden sollten, für die wegen Herzbeschwerden eine Indikation, allerdings im weitesten Sinne, für Nitrate vorlag, ist die auszuwertende Patientenzahl relativ gering.

II. Übersicht über das Patientengut

Es konnten 29 Patienten mit 55 Augen getestet werden. 15 Patienten erhielten Dilcoran 80 und 15 Patienten Nitrolingual. Einem Patient wurde sowohl Dilcoran 80 als auch Nitrolingual verabreicht.

Die Dilcoranreihe mit 28 Augen enthielt 22 Augen mit Glaucoma chronicum simplex, 4 Augen, die zu akuten Glaukomanfällen neigten und 2 Augen mit Sekundärglaukom. Der Kammerwinkel war bei 16 Augen spitzschnabelförmig, bei 6 Augen stumpfschnabelförmig, bei 5 Augen grabenförmig und bei einem Auge verschlossen. Die Vorderkammern waren bei 10 Augen flach und bei 18 Augen mitteltief.

Die Nitrolingualreihe mit 29 Augen enthielt 24 Augen mit Glaucoma chronicum simplex, 2 Augen mit juvenilem Glaukom und 3 Augen mit Sekundärglaukom. Der Kammerwinkel war bei 7 Augen spitzschnabelförmig, bei 8 Augen stumpfschnabelförmig und bei 13 Augen grabenförmig. Bei einem Auge war eine totale Iridektomie durchgeführt worden. Die Vorderkammern waren bei 8 Augen flach, bei 14 Augen mitteltief, bei 6 Augen tief und bei einem Auge infolge Glaskörpervorfalles nach Staroperation nicht mehr vorhanden.

Die Patienten der Dilcoranreihe hatten ein durchschnittliches Alter von 59 Jahren. Zwei Patienten der Dilcoranreihe standen während der Dilcorantestung unter Miotikabehandlung. Die Patienten der Nitrolingualreihe hatten ein durchschnittliches Alter von 60,6 Jahren. Ein 25-jähriger Patient mit juvenilem Glaukom ist allerdings bei dieser durchschnittlichen Altersberechnung nicht mit aufgenommen, da in der anderen Gruppe kein juveniles Glaukom war. Bei einem Patienten lagen die Druckwerte am rechten Auge nach einer drucksenkenden Operation z.T. unmeßbar tief, so dass dieses Auge nicht in die statistische Auswertung mit aufgenommen werden konnte.

III. Darstellungsweise der Ergebnisse

Die gemessenen Tensionswerte wurden in die üblichen Druckkurven der Universitäts-Augenklinik Tübingen, die für jeden stationär aufgenommenen Glaukompatienten angelegt werden, eingetragen. In dieser Zeit wird - wie schon erwähnt - der Druck nach Applikation eines Mittels oder einer Belastungsprobe häufiger gemessen. Bei der Testkurve werden also Druckschwankungen in kürzeren Zeitabschnitten festgehalten, die auf der Tageskurve nicht alle enthalten sind. Lediglich die Werte von 8, 10 und 12 Uhr sind auf der Tages- und Testkurve die gleichen.

Von allen Meßwerten der verschiedenen Tageszeiten aller Patienten wurde der Mittelwert errechnet und als Mittelwertsdruckkurve (durchgehende Linie) aufgezeichnet. Das weiße Band stellt die Streuung des Mittelwertes (=mittlere quadratische Abweichung) dar. Die Streuung der Einzelwerte ist als schwarzes Kurvenband dargestellt (Abb.1,2,3 und 4).

In den Abbildungen werden für jedes getestete Mittel zwei Gegenüberstellungen durchgeführt:

1. Vergleich der Tensionswerte nach Nitrolingual und Dilcoran 80 mit den "Leerwertstagen".
2. Vergleich der Tensionswerte nach Nitrolingual und Dilcoran mit den Belastungsproben.

Die statistischen Ergebnisse in Zahlen ausgedrückt stehen in der Tabelle.

IV. Untersuchungsergebnisse

A. Ergebnisse bei der Applikation von Dilcoran 80

1. Dilcorankurve (Abb.1) ohne Berücksichtigung der Leerkurven.

Bei der Betrachtung der Dilcoranmittelwertkurve ist zu erkennen, dass nach der Applikation des Dilcoran 80 um 8 Uhr ein Druckabfall um 1 mm Hg erfolgt, der über eine Stunde anhält. Nach einer weiteren Stunde folgt ein Druckanstieg, der im Mittel 1,4 mm Hg über dem 8-Uhr-Wert liegt. 3 Stunden nach der Applikation ist der Druck um 0,7 mm Hg wieder gesunken und erreicht nach der 4. Stunde den Ausgangswert von 8 Uhr. Ein weiteres geringes Absinken des

Druckes folgt bis 18 Uhr. Bis 24 Uhr steigt der Druck wieder leicht an.

Zwischen 9 und 10 Uhr steigt der Mittelwert am stärksten an, nämlich um 2,7 mm Hg. Die Streuung der Einzelwerte ist um 10 Uhr am größten. Hier muß man also u.U. Höchstwerte bis nahezu 30 mmHg erwarten! Ohne Kenntnis der Leerkurven dürfte man aber nicht annehmen, daß dieser Druckanstieg zum Teil oder ganz durch Dilcoran 80 verursacht ist. Bei systematischen Untersuchungen über den spontanen Druckverlauf bei Glaukom (HAGER und REMISCHOWSKI) hat sich nämlich gezeigt, daß der Augendruck zwischen 7 und 10 Uhr in den meisten Fällen auch spontan ansteigt und die höchsten Tensionswerte gerade um 10 Uhr auftreten. Aus diesem Grunde müssen wir nun die Leerwertstage zum Vergleich heranziehen.

2. Dilcorankurve im Vergleich mit den Leerwertskurven.

Vergleicht man die Dilcorankurve mit den Leerwertskurven, so fällt zunächst auf, daß die Kurve bei einem etwas niedrigeren Ausgangswert (20,8 mm Hg um 8 Uhr) beginnt als an den Leerwertstagen. Um 10 Uhr liegen der Mittelwert um 1,7 mm Hg und die Streuung der Einzelwerte um 4,3 mm Hg höher als der höchste Wert an den Leertagen (1.Tag). Im weiteren Verlauf unterscheidet sich die Dilcorankurve von den Leerwertskurven nicht mehr wesentlich. Auf Grund dieser Ergebnisse muß man also annehmen, daß Dilcoran 80 den Augendruck tatsächlich steigern kann. Diese Augendrucksteigerung ist jedoch sehr gering; Sie beträgt im Mittel 1,6 mm Hg und in Extremfällen 4, 3 mm Hg. Außerdem tritt die Augendrucksteigerung erst in der zweiten Stunde nach der Verabreichung des Mittels auf und hält nur kurze Zeit an, da nach 3 Stunden (mit o,7 mm Hg als Extremwert)keine wesentlich höheren Werte

mehr als an den Leertagen bestehen.

3. Die Belastungsproben im Vergleich zu den Leertagen

Während an den Leertagen nur mäßige Druckschwankungen vorhanden sind, die Mittelwerte dementsprechend flachgipfelig verlaufen, sind bei den Belastungsproben starke Differenzen der Mittelwerte vorhanden. Die Streuung der Einzelwerte hat fast zu allen Meßzeiten gleich große Werte, d.h. auf die Belastungsproben reagieren die meisten Patienten gleich. Ein stärkerer Druckanstieg folgt auf Teegabe (Maximum bei 8.30 Uhr), auf Dunkelverband (Maximum bei 10 Uhr) und auf Mydrialtropfen (Maximum bei 12 Uhr).

4. Dilcorankurve im Vergleich zu den Belastungsproben (Abb.2)

Dilcoran zeigt im Vergleich zu den Belastungsproben den kürzesten und geringsten Druckanstieg, der nach vorherigem Druckabfall und mit einer Verzögerung von zwei Stunden erfolgt. Dilcoran 80 ist also als geringste Belastung anzusehen. Auf Teegabe erfolgt ein Druckanstieg, der im Mittel um 3,4 mm Hg höher liegt als der höchste Dilcoranwert. Beim Dunkelverband und bei Mydrial liegen die höchsten Mittelwerte um 3,1 bzw. um 1,7 mm Hg höher als der höchste Dilcoranwert.

B. Ergebnisse bei der Applikation von Nitrolingual

1. Nitrolingualkurve (Abb.3) ohne Berücksichtigung der Leerkurve

Bei der Betrachtung der Nitrolingual-Mittelwertskurve fällt auf, dass unmittelbar nach der Applikation des Nitrolinguals um 8.15 Uhr ein Druckanstieg von 1,3 mm Hg erfolgt, der aber bereits nach einer weiteren Viertelstunde (um 8.30 Uhr) wieder zurückgegangen ist. Die Schwankungen zu den übrigen Tageszeiten bewegen sich im

Bereich der Norm. Die Streuung der Einzelwerte ist um die Zeit des Druckanstieges, also um 8.15 Uhr, am geringsten. Die Druckwerte verhalten sich bei den Patienten also recht gleichartig.

2. Nitrolingualkurve im Vergleich mit den Leerwertskurven

Im Vergleich mit den Leerkurven (22,8; 22,9; 21,9 mm Hg) fällt auf, dass ebenso wie beim Dilcoran 80 die Nitrolingualkurve bei niedrigeren Ausgangswerten beginnt (20,2 mm Hg). Dementsprechend liegen die Druckwerte von Nitrolingual zu allen Zeiten tiefer als an den Leerwertstagen. Die Nitrolingualkurve zeigt also keinen Unterschied zu den Leerwertskurven.

3. Vergleich der Belastungsproben mit den Leerwertskurven (Abb.4)

Hier ist ähnliches festzustellen wie bei der Dilcoranreihe. Die Leerkurven verhalten sich entsprechend flachgipfelig. Es fällt der starke Druckanstieg auf Teegabe, dessen Maximum bei 9 Uhr liegt, auf Dunkelverband, dessen Maximum bei 10 Uhr liegt und auf Mydrial, dessen Maximum bei 11 Uhr liegt, auf.

4. Nitrolingualkurve im Vergleich zu den Belastungsproben

Nitrolingual zeigt im Vergleich zu den Belastungsproben einen sehr kurzen und sehr geringen Druckanstieg. Die Differenz der maximalen Mittelwertsdrucke zum höchsten Nitrolingualwert beträgt bei Tee 3,5 mm Hg, bei Dunkelverband 3,3 mm Hg und bei Mydrial 3,5 mm Hg, wobei noch zu berücksichtigen ist, dass die Ausgangswerte um 8 Uhr (vor der Belastung) bei den Belastungsproben durchschnittlich um 1,6 mm Hg über dem Ausgangswert von Nitrolingual liegen, dieser Betrag also von der jeweiligen Differenz abgezogen werden müsste.

V. Diskussion der Ergebnisse

A. Allgemeine Ergebnisse

Stärkere Augendruckschwankungen oder gar ein akuter Glaukomanfall konnte durch die beiden getesteten Präparate - Dilcoran 80 und Nitrolingual - nicht provoziert werden, obwohl in der Patientengruppe, die mit Dilcoran 80 belastet wurde, vier akute Glaukomformen sich befanden.
Ein Nachlassen der Sehschärfe wurde von keinem Patienten bemerkt. Auch Kopfschmerzen und Wärmegefühl wurden von keinem der Patienten, die Dilcoran 80 erhielten, angegeben. Bei Nitrolingual traten bei einem Patienten nach 9 Minuten Kopfschmerzen auf, die aber sofort wieder vergingen. Dieser Patient hatte einen über 15 Minuten dauernden geringen Anstieg des Augendruckes um 2 mm Hg, der aber sehr wahrscheinlich nicht die Ursache für die Kopfschmerzen war. Zwei andere Patienten klagten nach 3 Minuten über Wärmegefühl und ein Patient nach 11 Minuten über leichten Schwindel. Einige Patienten gaben nach Einnahme der Kapsel ein über mehrere Stunden anhaltendes Wohlbefinden und eine gute Stimmungslage an.
Die Pupillen waren bei keinem der Patienten erweitert.
Irgendwelche andere Beschwerden wurden nicht geschildert.

B. Ergebnisse bei der Dilcoranapplikation

Die gefäßerweiternde Wirkung des Pentaerythrittetranitrates (Dilcoran 80) soll nach 1 bis 30 Minuten beginnen und bis zu 2 bis 6 Stunden anhalten. Hätte das Pentaerythrittetranitrat eine mit der Gefäßerweiterung parallelgehende Wirkung auf den intraokularen Druck - wie es für die Nitrate allgemein beschrieben worden ist - dann müßte in der Zeit zwischen 8.15 und 8.30 Uhr ein Druckanstieg zu verzeichnen sein. Der Druck müsste dann bis 10.15 bzw. 14.15 Uhr erhöht bleiben und dann wieder zum Ausgangs-

wert absinken. Statt dessen zeigt die Mittelwertskurve von Pentaerythrittetranitrat einen geringen Druckabfall in der Zeit von 8 bis 9 Uhr und erst um 10 Uhr einen leichten Druckanstieg. Um diese Zeit ist die Streuung der Einzelwerte am größten, was besagt, dass sich die Druckwerte sehr unterschiedlich verhalten. Dazu ist zu bemerken, daß die Patienten, deren Druckwerte an den Leertagen die größten Schwankungen zeigten, nach Dilcoran-applikation ebenfalls die größten Schwankungen aufwiesen. Es kann also sicherlich nur ein Teil der erhöhten Druckwerte auf die Wirkung des Dilcorans 80 zurückgeführt werden. In der folgenden Zeit, in der der Augendruck bei parallel zur Gefäßwirkung gehender Druckerhöhung gesteigert sein müsste, zeigt der Mittelwert wieder eine fallende Tendenz, wobei die Streuung der Einzelwerte ebenfalls abnimmt.

C. Ergebnisse bei Nitrolingualapplikation

Die Gefäßwirkung des Nitroglyzerins beginnt nach 1 bis 5 Minuten und ist angeblich nach 15 bis 40 Minuten abgeklungen. Parallel dazu geht eine geringe Erhöhung des intraokularen Druckes im Mittel um 1,3 mm Hg. Diese kurze Druckschwankung hat keinen Einfluss auf den Verlauf der weiteren Druckkurve. Verglichen mit den Leerwertskurven hat die Nitrolingualkurve sogar einen gleichmäßigeren Verlauf als diese. Beim Vergleich mit den Belastungsproben fällt auf, daß Nitrolingual praktisch keine Belastung für den Augendruck bei Glaukom darstellt.

Da es sich bei den zwei Patientengruppen um keine ganz gleichartigen Glaukomfälle handelt - dies könnte ohnedies erst bei einer wesentlich größeren Patientenzahl erreicht werden -, können wir nicht entscheiden, ob Dilcoran 80, wie es den Anschein hat, den Augendruck mehr zu steigern vermag als Nitrolingual. Es ist hierbei zu bedenken, dass

in der Dilcorangruppe 4 Augen mit Disposition zum akuten Glaukom enthalten waren, während in der Nitrolingualgruppe zufällig diese Art von Glaukom fehlte.

VI. Zusammenfassung und Schlußfolgerung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, wie sich der Augendruck beim Glaukom nach der Applikation von Nitraten verhält. Es stand zur Frage, ob der Augendruck nach Nitratapplikation eine Steigerung erfährt. Dies wurde bisher in der Literatur, die sich dabei auf etwa 50 Jahre alte Quellen zu berufen scheint, behauptet. Daraus wurde die Folgerung abgeleitet, dass Nitrate, die in zahlreichen Präparaten enthalten sind und bei Angina pectoris verordnet werden, beim Vorhandensein eines Glaukoms nicht oder nur mit großer Vorsicht angewendet werden dürften. - Getestet wurde als Vertreter eines "alten Nitrates" das kurzwirkende Nitroglyzerin (Nitrolingual) und als Vertreter eines "neuen Nitrates" das länger wirksame Pentaerythrittetranitrat (Dilcoran 80). Beide Präparate wurden als belastend für die Höhe des intraokularen Druckes angesehen und bei je 15 Patienten, die verschiedene Glaukomarten hatten, getestet. Die errechneten Mittelwerte und die Streuung der Einzelwerte wurden mit den Werten der sogenannten Leertage und mit drei Belastungstagen (Teegabe, Dunkelverband und Mydrial) verglichen.

Bei Dilcoran 80 ergab sich eine geringe Druckerhöhung, die aber nicht mit den für die Gefäßwirkung angegebenen Zeiten übereinstimmt. Nach Nitrolingual ergab sich eine sehr kurze und sehr geringe Druckerhöhung, die zeitlich mit dem Wirkungseintritt, nicht aber mit der Wirkungsdauer des Präparates übereinstimmt. Im Vergleich mit den Leertagen sind bei beiden Präparaten keine stärkeren Druckschwankungen

zu verzeichnen. Beim Vergleich mit den Belastungsproben ergab sich, daß Pentaerythrittetranitrat und Nitroglyzerin eine nur sehr geringe Belastung - nämlich wesentlich geringer als die täglichen Belastungen, denen ein Glaukompatient in seiner gewohnten Umgebung ausgesetzt ist - darstellt. Die in der Literatur angegebenen Begleiterscheinungen wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Hautrötung wurden bei Dilcoran 80 nicht beobachtet. Bei Nitrolingual wurden in einem Fall Kopfschmerzen, in zwei Fällen Wärmegefühl und in einem Fall Schwindelgefühl angegeben. Der Patient, der Kopfschmerzen angab, hatte zu dieser Zeit Druckschwankungen um 2 mm Hg, die sich aber nach einer Viertelstunde normalisierten.

Bei den Glaukompatienten, deren Augendruck operativ oder durch Miotika eingestellt war, ergab sich weder durch Dilcoran 80 noch durch Nitrolingual eine Beeinflussung der Druckwerte. Aus der geringen bzw. fehlenden Drucksteigerung bei Applikation der beiden Nitratpräparate wird der Schluß gezogen, dass sehr wahrscheinlich eine absolute Kontraindikation bei Glaukom nicht besteht, zumal die Indikation für diese Medikamente bei der unter Umständen lebensbedrohlichen Herzerkrankung, der Angina pectoris, dominieren muss.

Die Mittelwerte des Augendruckes, die Streuung der Mittelwerte und die Streuung der Einzelwerte

(Erste Reihe = Mittelwert, zweite Reihe = Streuung des Mittelwertes, dritte Reihe = Streuung der Einzelwerte - alle Werte in mm Hg).

Zeiten:	4	8	8^{15}	8^{30}	9	10	10^{05}	11	12	16	18	24 Uhr
1. Leertag	21,3	21,5				20,5			22,2	19,8	20,4	22,2
	1,3	1,0				1,0			0,4	1,1	1,0	1,2
	4,7	3,8				4,0			1,8	5,4	4,9	7,4
2. Leertag	21,6	21,6				21,0			21,1	20,9	19,8	19,5
	1,2	0,8				0,8			0,8	0,8	0,6	0,9
	6,3	4,5				4,0			4,6	4,6	2,9	4,7
3. Leertag	18,4	21,2				20,4			19,6	19,3	19,4	17,9
	0,7	0,8				0,7			0,6	0,4	0,6	0,2
	3,6	4,4				3,8			3,1	2,2	3,4	1,1
Dilcoran 80	20,4	20,8	19,8	19,8	19,5	22,2		21,5	20,4	20,1	19,1	19,7
	0,9	1,0	1,0	0,9	0,8	1,4		0,9	0,9	0,3	0,9	0,8
	4,6	5,4	5,3	4,5	4,2	7,6		4,8	4,6	1,3	4,6	4,0
1 l Tee	19,7	21,3	22,8	25,6	24,6	22,8		23,9	22,5	20,8	19,0	20,4
	0,8	0,7	0,7	1,1	1,0	0,9		1,6	0,8	1,0	0,6	1,1
	4,2	3,8	3,7	5,6	4,7	4,6		7,8	4,1	4,8	2,9	5,4
Dunkelverband	20,6	22,1				25,3	23,0	22,4	21,2	21,0	19,3	19,5
	1,0	0,9				1,2	1,3	1,1	0,8	0,7	0,7	1,0
	5,0	4,3				6,0	6,3	5,2	3,9	3,4	3,5	4,7
Mydrial	18,9	21,1	21,3	22,2	20,3	21,8		23,1	23,9	21,1	20,1	19,5
	1,1	1,2	0,9	1,2	1,5	1,1		1,3	1,6	1,0	1,2	1,5
	4,3	4,7	3,5	4,9	6,3	4,5		5,2	6,4	4,0	4,6	5,7
1. Leertag	20,3	22,8				21,9			22,1	22,1	21,2	20,2
	1,0	1,3				1,1			1,0	1,3	1,0	0,8
	4,9	6,5				5,3			4,9	5,9	5,4	4,6
2. Leertag	21,3	22,9				24,0			22,5	20,9	20,6	19,5
	0,9	0,9				1,1			1,1	0,9	0,9	0,7
	4,8	4,9				5,5			5,7	4,6	5,0	3,8
3. Leertag	20,9	21,9				18,8			21,0	21,0	19,6	17,7
	0,8	0,9				1,4			0,9	0,7	1,1	1,0
	4,1	5,0				6,7			4,4	3,6	6,0	5,7
Nitrolingual	19,9	20,2	21,5	20,4	20,6	20,9		21,2	20,6	19,2	18,5	18,1
	0,8	0,9	0,7	0,8	0,8	0,8		0,9	1,0	0,9	0,7	0,7
	4,3	5,0	3,8	4,3	4,0	4,4		4,3	5,2	4,5	4,1	4,0
1 l Tee	19,3	22,2	23,5	23,5	25,0	23,6		24,3	22,9	20,7	19,5	19,3
	0,7	1,0	1,2	1,4	1,2	1,1		1,1	1,3	0,8	0,9	0,7
	4,7	5,5	5,9	6,8	6,4	6,0		5,8	6,9	4,1	5,2	3,9
Dunkelverband	20,0	21,3				24,8	22,2	21,8	19,8	21,3	21,3	18,0
	0,8	0,9				1,5	1,1	1,0	0,6	1,0	0,7	1,0
	4,5	4,8				8,1	6,3	5,3	2,8	4,9	3,7	5,6
Mydrial	20,8	21,8	21,6	22,6	22,2	23,0		25,0	24,7	21,2	21,1	19,5
	1,2	1,0	1,0	0,3	1,1	1,3		1,8	1,9	1,1	1,2	0,8
	5,7	4,9	5,1	1,4	5,5	5,6		7,8	9,0	4,5	5,5	4,0

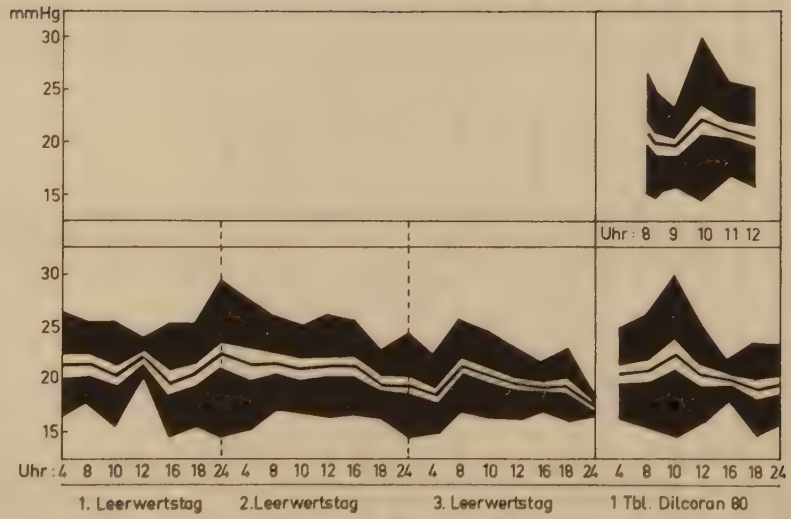
mmHg
30
25
20
15
Uhr : 8 9 10 11 12
30
25
20
15
Uhr : 4 8 10 12 16 18 24 4 8 10 12 16 18 24 4 8 10 12 16 18 24 4 8 10 12 16 18 24
1. Leerwertstag
2.Leerwertstag
3. Leerwertstag
1 Tbl. Dilcoran 80

Abb. 1

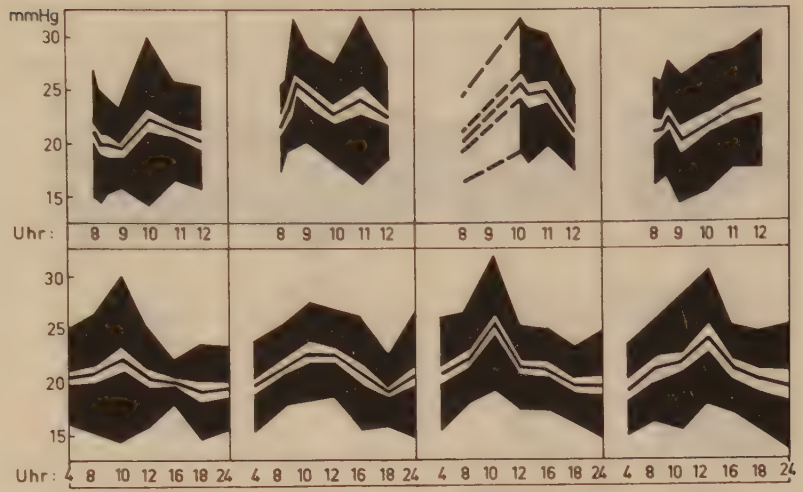
mmHg
30
25
20
15
Uhr: 8 9 10 11 12
8 9 10 11 12
8 9 10 11 12
8 9 10 11 12
30
25
20
15
Uhr: 4 8 10 12 16 18 24
4 8 10 12 16 18 24
4 8 10 12 16 18 24
4 8 10 12 16 18 24
1 Tbl. Dilcoran
1 L Tee
Dunkelverband
Mydrial

Abb. 2

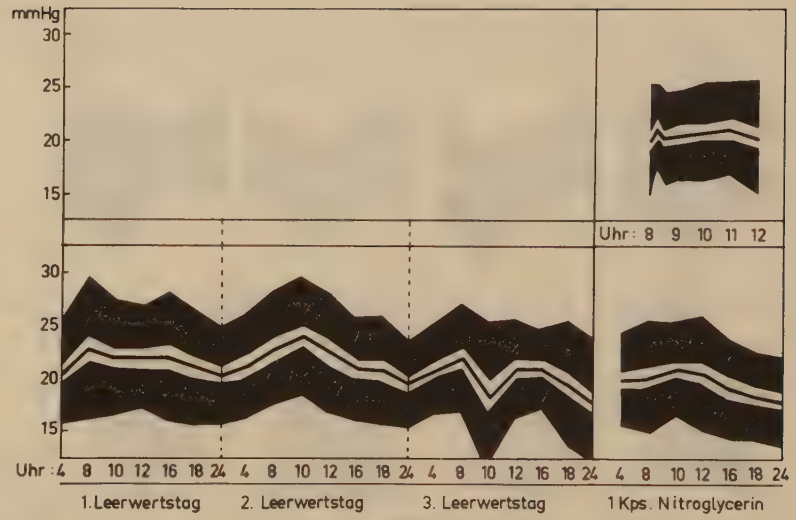
mmHg
30
25
20
15
Uhr: 8 9 10 11 12
30
25
20
15
Uhr: 4 8 10 12 16 18 24 4 8 10 12 16 18 24 4 8 10 12 16 18 24 4 8 10 12 16 18 24
1. Leerwertstag
2. Leerwertstag
3. Leerwertstag
1 Kps. Nitroglycerin

Abb. 3

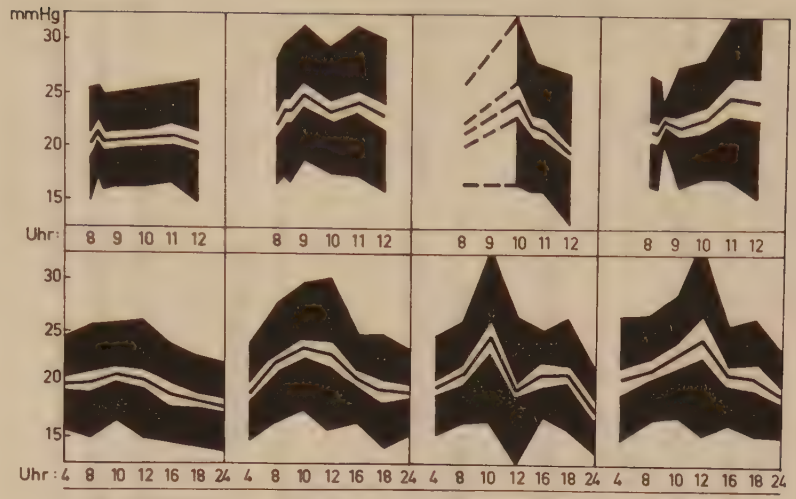
mmHg
30
25
20
15
Uhr: 8 9 10 11 12
Uhr: 4 8 10 12 16 18 24
1 Kps. Nitroglycerin
1 L Tee
Dunkelverband
Mydrial

Abb. 4

Literaturverzeichnis

BAILLART, P. u. POLLACK, J.: Ann. Oculist. (Paris) 158, 641-654 (1921)

GILLMANN, in: GROSS, R. und JAHN, D.: Lehrbuch der Inneren Medizin F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1966

GOLDMANN, H. in: AMSLER, M. u. a.: Lehrbuch der Augenheilkunde Verlag von S. Karger in Basel (Schweiz), 1948

GRANT, M.: Toxicology of the Eye Charles Thomas, Publisher, Springfield-Illionois, USA, 1962

HAGER, H.: Die Behandlung des Glaukoms mit Miotika Bücherei des Augenarztes, H. 29 (1958)

HAGER, H. und REMISCHOWSKI, J.: Der Augendruck frühmorgens vor dem Aufstehen bei Glaukom und Glaukomverdacht. Dissertation 1963 - Universitäts-Augenklinik Tübingen

HARMS, H.: Glaukom, Bücherei des Augenarztes, H. 21 67-80 (1952)

HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Toxikologie, VEB Georg Thieme-Verlag, Leipzig, 1956

HELWIG, B.: Moderne Arzneimittel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1961

HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten, 10. Auflage
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1966

KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.: Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme-Verlag Stuttgart, 1965

KUSCHINSKY, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1966

LAWS, C.E.: Nitroglycerin head, J.A.M.A., 54:793, Chicago, 1910

LEWIN, L. und GUILLERY, H.: Die Wirkungen von Arzneimitteln und
Giften auf das Auge, I. Band
Verlag von August Hirschwald, Berlin,
1905

MEYLER, C.: "Side Effects of Drugs" in J.A.M.A., 1964, 190/10 (151)

MÖSCHLIN, S.: Therapiefibel der inneren Medizin für Klinik und Praxis
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1965

RABINOWITSCH, M.: Vestn. Oftal., 7, 181-187; ref.Zbl. Ophthal.
35, 548 (1936)

TEICHER, H.: Nitrate, Nitrite oder Nitrokörper,
Therapie der Gegenwart, H. 6 (1915)

WESSELY, K.: Archiv für Augenheilkunde 78, 247 (1915)
Verlag von J.F. Bergmann, Wiesbaden, 1915

Anhang

Verzeichnis der Präparate, die "Nitrate" bzw. "Nitrite" enthalten und Mengenangabe des jeweiligen Salpetersäureesters pro Tablette bzw. pro Tropfen

Dieses Verzeichnis erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, es ist z.T. auszugsweise dem Buch: "Moderne Arzneimittel" von B. H e l w i g entnommen.

Angiolingual (Atmos, Viernheim)

Nitroglyzerin 0,6 mg

Combinitrol (Winzer, Konstanz)

Nitroglyzerin 0,5 mg

Pentaerythrittetranitrat 8 mg

Mannit. hexanitric. 12 mg

Combiphyllin (Winzer, Konstanz)

Nitroglyz. 0,5 mg

Pentaerythrittetranitrat 8 mg

Mannit. hexanitric. 10 mg

Compretten Detensocompren "MBK"

Erythroltetranitrat 5 mg

Compretten Nitroglycerinum "MBK"

Nitroglyz. 0,5 mg

Corneural (Asche, Hamburg)

Pentaerythritt. 10 mg

Dilcoran (Goedecke, Berlin)

Pentaerythritt. 80 mg

Dilcoran protrahiert (Goedecke, Berlin)

Pentaerythritt. 40 mg

Maren-Tabletten (Krewel, Eitorf)

Nitroglyz. 0,4 mg

Moloid (Südmedica, München)

Nitromannit 0,33 mg

Nitrangin compositum (Teller, Berlin)

Nitroglyz. 0,01 mg/Tropfen

Nitrangin Kapseln

Nitroglyz. 0,8 mg

Nitrangin liquidum

Nitroglyz. 0,1 mg/Tropfen

Nitrodurat (Pohl-Boskamp, Hohenlockstedt)

Nitroglyz. 0,25 mg

Nitro-Flexiole (Mann, Berlin)

Nitroglyz. 20 mg

Pentaerythritt. 100 mg

Mannit. hexanitric. 200 mg

Aethylnitric. 300 mg

P.: 10 cm^3; D.: im Anfall 6-10 Tropfen auf die Zunge

Nitroglin (Protina, München)

Nitroglyz. 0,5 mg

Pentaerythritt. 8 mg

Mannit. hexanitric. 10 mg

Nitrolingual (Pohl-Boskamp, Hohenlockstedt)

Nitroglyz. 0,8 mg

Nitrolingual "grün"

Nitroglyz. 0,2 mg

Nitromed (Adefo-Chemie, Nürnberg)

Nitroglyz. 0,25 mg

Nitroscleran (Tosse, Hamburg)

Alkali-Nitrit 40 mg/cm^3 und Ampulle

Nitro-Tabletten (Schering, Berlin)

Triäthanolaminnitrat als Additionsverbindung 1 mg

Subicard (Hefa, Werne)

Pentaerythritt. 10 mg (Dragee); 25 mg (Supp.)

Sustac mite und forte (Biotest, Frankfurt/M.)

Nitroglyz. 2,6 mg (Sustac mite)

Nitroglyz. 6,4 mg (Sustac forte)

Adenovasin (Pfleger, Bamberg)

Nitroglyz. 0,5 mg

Esdesan cum Nitro (A.G. für med. Produkte)

Nitroglyz. solut. (1:100) 0,4 g

Esdesan cum Nitro forte

Nitroglyz. solut. (1:100) 0,8 g (20 Tr. = 0,8 mg Nitrogl.)

Stenocardin (Chem. Fabrik Tempelhof, Berlin)

Pentaerythritt. 0,6 mg (Dragee), 0,23 % (Tropfen)

Stenopressin (Efeka, Hannover)

Aethylnitrit 0,5 % (Tropfen)

Pentaerythritt. 8 mg (Tabletten)

Vasoklin (Goedecke, Berlin)

Calciumnitrit 0,05 g als Komplexverbindung

Adenopurin "Herbrandt" (Herbrandt, Gengenbach)

Nitroglyz. 0,5 mg

Pentaerythritt. 5 mg

D H T -Tabletten (Siegfried, Säckingen)

Pentaerythritt. 14 mg

Myocardon (Byk-Gulden, Lomberg, Konstanz)

Atropinmethylnitrat 0,3 mg

Nitroglyz. 0,5 mg

Nirason (Ravensberg, Konstanz)

Pentaerythritt. 5 mg

Rectocardon (Byk-Gulden, Lomberg, Konstanz)

Atropinmethylnitrat 0,8 mg

Vasodestal (Krugmann, Hamburg)

Pentaerythritt. 5 mg (Dragee)

Pentaerythritt. 15 mg (Supp.)

Nitro Mack Retard (Mack, Illertissen)

Nitroglyz. 2,5 mg

Es folgt eine genaue Beschreibung der getesteten Mittel:

Dilcoran 80 (Goedecke, Berlin)

Pentaerythrittetranitrat 0,08 g ohne sedierende Komponente

Ind.: Dauerprophylaxe und Langzeittherapie - auch schwerer - koronarer Durchblutungsstörungen mit oder ohne Angina pectoris; Verhütung von Infarkten und Reinfarkten. Durch den Depoteffekt (ca. 12 Stunden) insbesondere zur Prophylaxe nächtlicher Anfälle angezeigt.

Dos.: In schweren Fällen morgens und abends je eine Tablette. Zur Weiterbehandlung und in allen anderen Fällen genügt i.a. morgens und abends je eine Tablette.... Sie soll während oder kurz nach einer Mahlzeit unzerkaut mit etwas Flüssigkeit oder Speisebrei geschluckt werden.

Nitrolingual (Pohl-Boskamp, Hohenlockstedt)

Nitroglyzerin 0,0008 g in Gelatinekapseln

Ind.: Angina pectoris, Asthma cardiale, Koronarsklerose, spastische Migräne, Gallensteinkoliken, Cardiospasmus, Pankreatitis, zur Diagnose der echten Angina pectoris.

Dos.: Beim Anfall 1-3 Kapseln perlingual.

Lebenslauf

Ich, Wolfgang Thümmel, wurde am 1.7.1942 in Dresden als Sohn des Studienrates Herbert Thümmel und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Eller, geboren. Mein Vater ist seit 1945 vermisst.

Von 1948 bis 1956 besuchte ich die 56.Grundschule in Dresden und anschließend, von 1956 bis 1960, die Pestalozzi-Oberschule in Dresden, wo ich 1960 das Abitur ablegte. An der Humboldt-Universität zu Ost-Berlin studierte ich von 1960 bis 1961 Medizin und bestand 1961 das Vorphysikum. In Stuttgart besuchte ich von 1961 bis 1962 einen Abiturergänzungskurs und setzte ab Wintersemester 1962 mein unterbrochenes Studium in Tübingen fort. Im Frühjahr 1965 bestand ich in Tübingen die ärztliche Vorprüfung. Die ärztliche Prüfung legte ich im Sommer 1968 in Tübingen ab.